

(Aus dem Kinderspital Basel [Direktor: Prof. E. Freudenberg].)
(Arbeit unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. A. Hottinger.)

Kann die Dysostosis Morquio als selbständiges Krankheitsbild vom Gargoylismus abgetrennt werden.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Kurt Eichenberger

von Fahrwangen (Kanton Aargau)



VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von Herrn Professor *A. Hottinger*

Tag der Promotion: 10. Juli 1953



Sonderdruck aus «Annales Paediatrici» Vol. 182, No. 2 und 3

A. Historisches.

1. Gargoylismus.

Die Kombination von Skelettdeformation mit Schwachsinn, hauchartiger Trübung der Corneae und Hepatosplenomegalie wurde 1919 von *Gertrud Hurler* an Hand von 2 mißgebildeten Kindern beschrieben und als Syndrom von allen bis anhin bekannten Mißbildungen abgegrenzt. Das Krankheitsbild wurde unter dem Namen «Pfaundler-Hurlersche Krankheit» allgemein bekannt.

Im Ergänzungsband zum Handbuch der Kinderkrankheiten von Pfaundler und Schloßmann schlug dann *Husler* den Namen «Dysostosis multiplex» vor, so daß in der Folge diese beiden Bezeichnungen als Synonyme nebeneinander auftraten.

1936 beschrieben die Engländer *Ellis, Sheldon* und *Capon* das Syndrom erstmals in der angloamerikanischen Literatur und wählten die Bezeichnung «Gargoylismus», die auf die fratzenartig vergrößerten Gesichtszüge der befallenen Kinder anspielt, welche etwas an die Wasserspeier (Gargoyle) der gotischen Kathedralen erinnern. Dieser Name hat sich in der amerikanischen Literatur allgemein eingebürgert, nachdem *Washington* die Bezeichnung «Lipochondrodystrophie» wieder fallengelassen hat, weil das Vorliegen einer Lipoidose nicht bestätigt werden konnte.

Nach *Lindsay* sind bis 1951 über 150 Fälle von Gargoylismus in der Literatur beschrieben worden.

2. Dysostosis Morquio.

Ohne die Arbeit von *Gertrud Hurler* zu erwähnen, veröffentlichte *Morquio* in Montevideo 1929 die Beschreibung einer «Dystrophie osseuse familiale» an Hand von 2 Brüdern. Vorher haben schon *Silfverskiöld* 1925 und *Grudzinsky* 1928 nach unserer Ansicht zum mindesten ähnliche Erscheinungen als atypische Formen der Chondrodystrophie beschrieben. In der Literatur sind dann bald andere Arbeiten in großer Zahl unter ganz verschiedenartigen Bezeichnungen erschienen, von denen «Dysostosis Morquio», «Morquio's Disease» und «Osteochondrodystrophia deformans» die meistgebrauchten sind.

Bis 1951 wurden insgesamt über 50 Fälle veröffentlicht, wobei es sich vorwiegend um klinische Beschreibungen handelt.

* Arbeit unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. A. Hottinger.

Seit der Veröffentlichung der Arbeiten von *Hurler* und *Morquio* wogt in der Literatur der Meinungsstreit hin und her, ob die Dysostosis Morquio und der Gargoylismus zwei verschiedene oder die gleiche Skelettkrankheit darstellen.

Die Einreihung unserer Fälle gibt uns Gelegenheit, diese Frage von unserem Standpunkt aus zu betrachten.

B. Klinische Befunde.

1. Gargoylismus.

Wir beschränken uns hier auf eine ganz kurze Beschreibung der wichtigsten Symptome. Detaillierte Angaben finden sich z. B. in der großen Arbeit von *Ulrich* (Ergebn. innerer Med. 63, 929, 1943).

Es handelt sich um mißgebildete Kinder mit dysproportioniertem Zwergwuchs und dolicho- oder scaphocephaler Schädelform, breiter, eingesunkener Nasenwurzel und Hypertelorismus. Grobe, fratzenartige Gesichtszüge mit Zahnanomalien sind häufig.

Schleierartige, diffuse Parenchymtrübungen der Hornhaut gelten als pathognomonisch. Die statisch-motorische Entwicklung, die meist verzögert ist, zusammen mit wechselnden Graden von Schwachsinn bis zur Idiotie deuten auf Störungen im zentralen Nervensystem hin. Ein sehr kurzer Hals bewirkt, daß der Kopf direkt den Schultern aufzusitzen scheint. Eine ausgesprochene Kyphose der unteren Brust- und der oberen Lendenwirbelsäule sowie trichter- und hühnerbrustartige Thoraxdeformationen sind typisch. Das Abdomen ist groß und vorgewölbt. Es besteht große Tendenz zu Hernienbildung. Leber- und Milzvergrößerungen fehlen selten. An den Gliedmaßen fallen vor allem die verdickten Gelenke mit ihrer eingeschränkten Beweglichkeit auf. Die Hände sind tatzenförmig, plump, und die Finger können infolge einer Beugekontraktur in den distalen Interphalangealgelenken nicht gestreckt werden. Meist wird eine spärlich entwickelte, hypertonische Muskulatur am ganzen Körper beschrieben. Eine Hypertrichose mit buschigen Augenbrauen, sehr dichtem Kopfhair und auffälliger Behaarung von Schultern, Oberarmen und Rücken ist nicht selten.

Die Röntgenbilder des Schädels zeigen häufig Störungen im Verschluß der Fontanellen und Nähte sowie mannigfaltige Sellaveränderungen. Die Rippen sind bandförmig verbreitert (Keulen- oder Ruderform), und die oberen Lendenwirbel zeigen Keilformen. Besonders der 2. Lendenwirbel weist dazu noch «angelhakenartige» Ausziehungen an der Vorderkante auf. Seichte Acetabula und Schultergelenkpfannen mit Deformation der entsprechenden Gelenkköpfe sind die Regel. An den oberen Extremitäten sind die Veränderungen stärker ausgeprägt als an den untern. An den langen Röhrenknochen imponieren die diaphysären Verdickungen und Verbiegungen sowie die unscharfen Begrenzungslinien und die unregelmäßige Dichte. Eine starke Verbreiterung der distalen Radius- und Ulnaepiphysen mit gegeneinander geneigten Epiphysenlinien gehört zum charakteristischen Bild. Plumpe Metacarpalia und Phalangen, letztere in «Zuckerhut-» oder «Suppositorienform», werden oft beschrieben. Ventrikulographien ergeben in vielen typischen Fällen einen ausgesprochenen Hydrocephalus internus.

Der große, deformierte Kopf ist meist schon bei der Geburt auffällig, während sich die übrigen Symptome in der Regel während des ersten Lebensjahres langsam einstellen.

2. *Dysostosis Morquio.*

Wie beim Gargoylismus fällt auch hier sofort der dysproportionierte Zwergwuchs auf, der aus einer Verkürzung des Rumpfes bei normal langen Extremitäten resultiert. Der Schädel ist normal konfiguriert und die Intelligenz nicht gestört. Der Kopf scheint wegen der Kürze des Halses den Schultern direkt aufzusitzen. Neben hühner- und trichterbrustartigen Thoraxformen gilt eine starke Vorbuchtung des Sternums in seinem oberen Drittel als charakteristisch. An der Wirbelsäule werden sowohl Kyphosen im oberen Lendengebiet wie auch ausgesprochene Lordosen beschrieben. Ein vorgewölbtes Abdomen mit Nabelhernie gehört ebenfalls zum typischen Bild, dagegen fehlt die Hepatosplenomegalie. Die Muskulatur ist spärlich entwickelt und meist hypertonisch, was zu ähnlichen Beugehaltungen und Beweglichkeitseinschränkungen führt, wie wir es beim Gargoylismus sehen, doch finden wir gelegentlich auch Hyperlaxität der Bänder mit überstreckbaren Gelenken beschrieben. Im Gegensatz zum Gargoylismus sind hier alle Veränderungen stärker an der unteren Extremität. Ausgeprägte Genua valga gelten als typisch.

Röntgenologisch fallen vor allem die ausgesprochen flachen, unregelmäßig begrenzten und strukturierten Wirbelkörper auf. Die Zwischenwirbelscheiben sind hoch. *Morquio* schildert die Handwurzel als «vide» wegen der stark verzögerten Entwicklung der Handwurzelknochen. An den plumpen Hand- und Fußknochen vermissen wir charakteristische «Zuckerhutformen». Während die Diaphysen der langen Röhrenknochen schlank sind, finden wir die Epiphysen stark deformiert mit Aufhellungsherden und unregelmäßiger Struktur.

Die ersten Zeichen der Krankheit treten in der Regel auf, wenn die Kinder zu sitzen und zu gehen anfangen. Im Verlaufe der ersten Lebensjahre werden die Deformationen stark progressiv, so daß die Patienten meist dauernd ans Bett gefesselt werden.

C. Pathologisch-anatomische Befunde.

1. *Gargoylismus.*

Wir konnten, chronologisch nach ihrer Veröffentlichung geordnet, folgende Berichte finden:

Zierl (1931); Ashby, Stewart, and Watkin (1937); Kreßler and Aegerter (1938); Schmid (1942); Kny (1942); De Lange, Gerlings, De Klein, and Lettinga (1944); Strauß (1948); Lindsay, Reilly, Gotham, and Skahan (1948).

Aegler (1950) und Jackson (1951) berichten lediglich über Probeexzisionen aus der Leber.

2. *Dysostosis Morquio.*

Einhorn, Moore, Ostrum, and Rowntree berichten über eine Autopsie und eine Probeexzision von 2 verschiedenen Fällen (1941), Shelling (1948) sowie Zellweger und Schaichet (1948) über je eine Probeexzision aus dem Femur.

3. Diskussion der Befunde.

Schon seit den ersten pathologisch-anatomischen Untersuchungen sind sich alle Autoren darüber im klaren, daß es sich beim Gargoylismus um eine Speicherkrankheit handelt. Wie, wo und vor allem was gespeichert wird, gibt aber heute noch zu großen Diskussionen und zur Aufstellung ganz verschiedener Theorien Anlaß. Die ballonförmige Auftreibung der Ganglienzellen im Gehirn mit teilweisem Schwund der Nisslschen Substanz sowie die Anwesenheit von intra- und extrazellulären Fettsubstanzen in abnormalen Mengen veranlaßten die Mehrzahl der Untersucher, identische oder zum mindesten sehr ähnliche Veränderungen wie bei der juvenilen Form der amaurotischen Idiotie zu diagnostizieren. Dieser Befund zusammen mit der Entdeckung von Schaumzellen in den Leberpräparaten führte zur Aufstellung einer Lipoidosetheorie, obschon es keinem der Autoren wirklich gelungen war, die Speichersubstanz als Lipoid zu identifizieren. Zahllose Untersuchungen an Leberschnitten mit allen möglichen Fettfarbstoffen ergaben stets das gleiche Resultat: vom Protoplasma der Schaumzellen färbte sich immer nur ein Bruchteil, während die Hauptmasse des vakuolisierten Plasmas eine uncharakteristische graue Färbung annahm. Chemische Analysen führten auch nicht weiter, so daß man dachte, es handle sich bei der gespeicherten Substanz um ein Gemisch von verschiedenartigen Lipoiden. Die große Ähnlichkeit der Skelettveränderungen bei der Dysostosis Morquio und multiplex bildet den Ausgangspunkt für die Ruddersche Arbeitshypothese, wonach die Dysostosis multiplex das Resultat der Kombination einer Lipoidose, die für die Gehirnveränderungen, die Lebervergrößerung und die Trübung der Hornhaut verantwortlich ist, mit einer Skelettwachstumsstörung vom Typus Morquio darstellen würde. Nach dieser Theorie, die sehr viele Anhänger gefunden hat und zum Teil heute noch aufrechterhalten wird, entscheidet also das Fehlen oder Vorhandensein der Lipoidosesymptome allein, ob es sich um eine Morquiosche oder Pfaundler-Hurlersche Krankheit handelt. In der ganzen Differentialdiagnostik zwischen beiden Krankheiten treten daher die Skelettveränderungen stark in den Hintergrund. Die Befunde von Schmid, der als erster auch eine Speicherung im Skelettsystem gefunden hatte, wurden von Kny nicht bestätigt, und die De Ruddersche Theorie blieb vorherrschend, bis 1948 amerikanische Forscher neue Untersuchungsergebnisse veröffentlichten. Diese Autoren, angeregt durch die Resultate bei Tierexperimenten mit großmolekularen Kohlehydraten wie Methylcellulose und Polyvinylalkohol, suchten auf diesem Gebiet die Natur der Speichersubstanz abzuklären. Die Gehirnbefunde werden nach Strauß mit Unrecht als identisch mit der juvenilen Form der amaurotischen Idiotie bezeichnet. Die Veränderungen sind zwar bei beiden Krankheiten sehr ähnlich, doch handle es sich dabei lediglich um die große Gruppe eines Typus der Ganglienzellendegeneration. Die mikroskopisch stets gleichen Befunde an den Ganglienzellen bei verschiedenen, scheinbar unzusammenhängenden Krankheitsbildern, wie infantile Form des Morbus Gaucher, Niemann-Pick, amaurotische Idiotie und Gargoylismus, lassen die Frage aufkommen, inwieweit man gerechtfertigt ist, diese Krankheiten wegen der morphologischen Ähnlichkeit der Ganglienzellenveränderungen in eine gemeinsame Gruppe zu stellen. Strauß ist weiterhin der Ansicht, daß die Auftreibung der Ganglienzellen und das Auftreten einer lipoiden Substanz vorwiegend die Folge

einer Störung des Metabolismus in der Zelle darstellt, verursacht entweder durch das Fehlen der notwendigen Aufbaustoffen oder durch die Unfähigkeit der Zellen, die vorhandenen Stoffe zu verwerten. In diesem Sinne sprechen auch die Berichte *Huepers* über die Experimente mit großmolekularen Kohlehydraten bei Hunden und über Gehirnuntersuchungen bei Fällen von Morbus *v. Gierke*.

Lindsay und seine Mitarbeiter glauben eher, daß durch die gespeicherte Substanz die Kolloidstabilität des Protoplasmas gestört wird und dadurch Lipoidsubstanzen ausfallen und daher färberisch dargestellt werden können, ohne daß ihre Menge die normalen Werte überschreitet.

Die genau gleichen Überlegungen lassen sich auch bei der Beurteilung der Leberpräparate machen, wo wiederum bei Tierexperimenten mit großmolekularen Kohlehydraten histologische Bilder wie bei den Lipoidosen gefunden wurden. *Strauß* betont daher in ihrer Arbeit, die morphologisch gleichen Ganglienzelldegenerationen und die Anwesenheit von Schaumzellen in der Leber genügen keineswegs zur Annahme einer Lipoidose. Es sei zu früh, den Gargoylismus als Lipoidspeicherkrankheit zu bezeichnen, denn eine Substanz wie Glycogen komme mindestens ebenso sehr in Betracht. *Strauß* konnte in ihren Fällen kein Glycogen nachweisen, dagegen berichten *De Lange*, *Jackson* und *Lindsay* über positiven Ausfall von Glycogenfärbungen in Leberpräparaten von Gargoylismusfällen.

Ebenfalls 1948 veröffentlichten *Lindsay*, *Reilly*, *Gotham* und *Skahan* eine Arbeit über 12 sehr genau untersuchte Gargoylismusfälle, wo sie in der Mehrzahl der Fälle reichlich Glycogengranula in den vergrößerten Leberzellen gefunden hatten. Vergleiche mit Gewebstücken eines typischen Falles von echter Glycogenspeicherkrankheit (*v. Gierke*) zeigten Übereinstimmung vor und nach Diastaseversuchen, während Leberschnitte von gesunden Individuen stets negativ blieben. Gewisse Abweichungen im färberischen und histochemischen Verhalten veranlaßten die Autoren, nicht reines Glycogen, sondern eine Kombination von Glycogen mit einem Proteinkörper, ein Glycoprotein, als Speichersubstanz anzunehmen. Der vermehrte Fettgehalt in den Leberzellen spricht dabei keineswegs gegen eine Glycogenspeicherung (*Mason* und *Anderson*).

Was die Ausdehnung der Speicherung im Organismus betrifft, wurden die Befunde von *Schmid* über die Speicherung im Knochen-Knorpel-Gewebe von *De Langes* Arbeitsgruppe, von *Strauß* und von *Lindsay* mit seinen Mitarbeitern voll bestätigt. Nach *Strauß* und *Lindsay* u. Mitarb. erstreckt sich die Speicherung nicht nur auf das zentrale Nervensystem, Leber, Milz und Cornea, wie das die *De Rudder*sche Theorie vorsieht, sondern auch auf das Binde- und Stützgewebe (Fibro-, Chondro- und Osteocyten sowie ihre mesenchymalen Vorstufen), auf das gesamte retikulo-endotheliale System und auf die endokrinen Organe.

Lindsay u. Mitarb. fassen den Gargoylismus demnach als eine Krankheit des frühen Kindesalters auf, die durch eine intra- wie extracelluläre Speicherung von Glycoprotein bedingt ist. Das Befallensein so zahlreicher und verschiedenartiger Gewebe wie Nervensystem, Herz- und Gefäßapparat, endokrine und parenchymatöse Organe sowie des gesamten Stütz- und Bindegewebes erklärt die Mannigfaltigkeit der Symptome. Die Befunde sind ähnlich oder identisch

wie bei andern endo- oder exogenen Speicherkrankheiten. Es lassen sich keine charakteristischen Störungen im Kohlehydratstoffwechsel nachweisen.

Über die Morquiosche Krankheit liegen heute nur so wenige und zudem so unvollständige pathologisch-anatomische Befunde vor, daß deren Grundstörung noch gar nicht erkennbar ist. Wir möchten uns immerhin der Ansicht von *Lindsay* u. Mitarb. anschließen, wenn sie erwähnen, daß die histologischen Beschreibungen der Skelettveränderungen zum mindesten eine gewisse Ähnlichkeit mit den Befunden beim Gargoylismus aufweisen.

Auf alle Fälle dürfen wir nach den Untersuchungsergebnissen von *Lindsay* u. Mitarb. keineswegs mehr an der *De Rudderschen* Theorie festhalten und die skelettfernen von den skelettgebundenen Symptomen trennen. Nach dem heutigen Stand der Untersuchungen ist die Frage noch offen, ob die Dysostosis Morquio eine auf das Skelettsystem beschränkte Form des Gargoylismus ist oder nicht, und wir betrachten eine Trennung der beiden Krankheitsbilder nur dann als sinnvoll, wenn wir mit den uns allein zur Verfügung stehenden klinischen Befunden eine Differentialdiagnose mit eindeutigen Unterscheidungsmerkmalen herausarbeiten können. Daß dies nach unserer Ansicht nicht möglich ist, soll der letzte Abschnitt dieser Arbeit zeigen.

D. Eigene Fälle.

Es besteht eine nachgewiesene Blutsverwandtschaft in der Aszendenz, indem beide Urgroßmütter der Mutter unserer Kinder Schwestern waren (siehe Stammbaum). Während über die früheren Familienmitglieder nichts Besonderes bekannt ist, finden wir unter den Geschwistern der Mutter ziemlich viel Erwähnenswertes. Die 4. Generation umfaßt 8 Kinder (IV).

1. Wilhelm, 46 Jahre alt, gesund, verheiratet. Vater von 2 gesunden Kindern (10 und 7 Jahre alt).

2. Leo I. «War im Kopf nicht recht», konnte nicht sprechen. Mußte stets beaufsichtigt werden. Konnte sich nicht selber anziehen. War angeblich vollkommen indolent. Streckte mit 7 Jahren einen Fuß in den brennenden Ofen und äußerte trotz starken Brandwunden keinerlei Zeichen von Schmerzen. Körperlich angeblich unauffällig. Starb mit 10 Jahren an Lungenentzündung nach Masern.

3. Paul. War vollständig idiotisch, konnte ebenfalls kein Wort sprechen. Hatte einen Buckel und war «schwach im Rücken», konnte nicht gehen und lag immer im Bett. Starb im Alter von 10 Jahren.

4. Marie Emma. 41 Jahre alt, Mutter der beiden Gargoylismus-Patienten. Gesund.

5. Rosa Lina. Angeblich gesund. Mutter von 5 gesunden Kindern im Alter von 9, 8, 7, 5 und $1\frac{1}{12}$ Jahren.

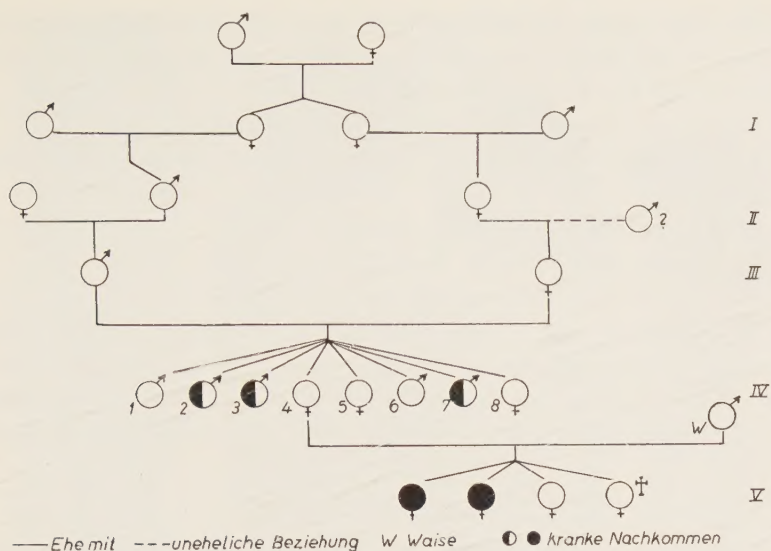


Abb. 1.

6. Adolf. Starb im Alter von 2 Monaten. «Habe etwas im Darm gehabt.»

7. Leo II. Konnte nicht sprechen, war angeblich etwas weniger idiotisch als die beiden Brüder. Hatte einen Buckel, und der rechte Fuß war stark nach auswärts gedreht. Mit 10 Jahren habe er plötzlich «epileptische» Anfälle bekommen. Die Lippen seien jeweils ganz blau geworden, der Mund wurde fest zugeklemmt. Dazu habe er laut gestöhnt. Nähere Angabe über die Dauer und Details der Anfälle konnten keine gemacht werden. Die Anfälle seien immer häufiger geworden. Vor allem sei der Knabe beim Gehen plötzlich hingefallen, ohne sich jedoch ernstlich zu verletzen. Nach den Anfällen sei er jeweils sehr matt gewesen und habe sich setzen oder hinlegen müssen. Zeigte ebenfalls keine Schmerzäußerungen. Starb mit 21 Jahren an einem Anfall.

8. Maria Magdalena. 29 Jahre alt, ledig. Habe in der Schule ziemlich Mühe gehabt. Leide seit langem an Kreuzschmerzen.

Befund des behandelnden Arztes: Spina bifida occulta S. 1. Rechtskonvexe Skoliose der Lendenwirbelsäule. Plattfüße. Oligophrenie.

Vater der Kinder: Geb. 1915. Auslandschweizerkind. Kannte

seinen Vater nicht. Die Mutter starb, als er 10jährig in der Schweiz in den Ferien weilte. Hat nie mehr etwas von seiner Familie gehört. Wuchs bei Pflegeeltern auf.

Mutter der Kinder: 4. Kind in der IV. Generation.

Jeannette ist das erste Kind. Vorher keine Aborte oder Frühgeburten.

a) Geburt 1946: Jeannette, krank.

b) Geburt 1949: Salesia, krank.

c) Geburt 1952: Verena, gesund.

d) Totgeburt im 7. Monat 1952. Hatte Hasenscharte und Klumpfüße. Nur die Hebamme habe das Kind gesehen, ein Arzt war nicht zugegen. Mutter sei angeblich stets gesund gewesen. Alle Schwangerschaften, Geburten und Wochenbett komplikationslos.

Fall 1. E. Jeannette, geboren 30. 6. 1946.

Erstgeburt. Die Schwangerschaft und die Geburt verliefen komplikationslos. Geburtsgewicht 3600 g. Das Kind war ganz unauffällig und hat sich ohne Brustnahrung gut entwickelt.

Im Alter von 5 Monaten sei das Kind beim Aufsetzen im Rücken eingeknickt und habe einen Buckel gemacht. Die Mutter brachte das Kind zum Hausarzt, der wegen Rachitis eine Kur mit Vi-Dé-Stößen durchführte vom November 1946 bis Juli 1947. Da die Haltung des Kindes sich eher verschlechtert hatte, wurde eine Röntgenaufnahme der Wirbelsäule gemacht, die eine Keilwirbelbildung von L 2 zeigte, und das Kind wurde ins Kinderspital Basel eingewiesen.

Status am 14. 8. 1947:

Alter: 14 Monate	Ist-Gewicht: 11,1 kg	Ist-Länge: 75 cm
	Soll-Gewicht: 10,5 kg	Soll-Länge: 78 cm

Fontanellen geschlossen, rechter Stirnhöcker etwas vorspringend, ausgesprochener Hypertelorismus. Im Bereich der oberen Lendenwirbelsäule deutliche Gibbusbildung und linkskonvexe Skoliose. Knorpel-Knochengrenzen der Rippen aufgetrieben. Oberarme und Oberschenkel etwas verkürzt. Alle Gelenke frei beweglich. Hände und Füße wohlgebildet.

Die Leber überragt den Rippenbogen um 1 Querfinger. Milz nicht vergrößert. Keine Hernien.

Neutrophile Leukocyten zum Teil grob basophil granuliert.

Das Kind bekam ein Gipsbett, wurde nach Hause entlassen und zur Unterwassermassage aufgebeten.

Von der Mutter wurde das Kind im Januar 1948 in das orthopädische Institut Balgrist in Zürich gebracht, wo man es während total 7 Monaten ein Gipskorsett tragen ließ. Dort habe es auch mit ca. 2 Jahren gehen gelernt. Mit einem Stahlspangenkorsett wurde das Mädchen nach Hause entlassen und trug diese Stütze während eines Jahres. Regelmäßige Kontrollen in Zürich.



J.

S.

Jeannette, 6⁸/₁₂ J., und Salesia, 3⁶/₁₂ J.

Abb. 2.

Da sich die Wirbelsäulenverbiegungen nicht besserten, schickte die Pro Infirmis das Kind in das orthopädische Institut Hallauer-Schultheß in Zürich. Hier verordnete man ein Stoffkorsett mit Stäben und Schienen für die Beine, denn unterdessen hatten sich ausgeprägte Genua valga gebildet. Liegen mußte das Kind in einem Gipsbett. Vom November 1950 bis im Juli 1951 blieb das Mädchen in Zürich. Neben den Stützmaßnahmen wurde noch Vitamin D in Tropfenform und Calcium gegeben.

Ohne wesentliche Besserung wurde das Kind im Juli 1951 nach Hause geschickt und wurde halbjährlich nach Zürich zur Kontrolle gebracht.

Wegen des Wachstumsrückstandes kamen die Kinder im Mai 1952 in die Sprechstunde von Professor Hottinger in Basel. Die Skelett- und Blutveränderungen sowie das Ergebnis der ophthalmologischen Untersuchung führten dazu, die Diagnose auf Gargoylismus zu stellen. Die Kinder wurden dann Ende

Oktober 1952 zur vollständigen Abklärung ins Basler Kinderspital aufgenommen.

Status am 30. 10. 52. Alter $6\frac{4}{12}$ Jahre.

Scheues, stilles Mädchen in gutem Allgemeinzustand. Das Kind ist in der Entwicklung ziemlich stark zurückgeblieben (siehe Tabelle). Die Mimik ist sehr wenig lebhaft und die Gesichtszüge machen einen schlaffen, etwas maskenhaft-leblosen Eindruck. Die geistige Entwicklung scheint aber nicht wesentlich verzögert zu sein.

Schädel normal konfiguriert. Fontanellen und Nähte geschlossen. Hypertelorismus mit breiter, eingesunkener Nasenwurzel und flacher Nase. Kieferpartie im Verhältnis zum übrigen Gesichtsschädel etwas groß und leicht vorspringend. Augenbrauen und Lippen unauffällig. Zunge normal groß. Zähne stehen in unregelmäßigen Abständen und sind stark kariös. Keine pathologischen Zahnformen. Ausgesprochen kurzer Hals. Gibbus auf Höhe von L 1 mit Narbenbildung über dem Dornfortsatz L 1. Leichte linkskonvexe Skoliose in der gleichen Höhe. Thorax stark asymmetrisch deformiert. Sternum nach rechts verschoben und vorspringend. Eindellung der Rippen über der Herzdämpfung und glockenartige Ausweitung der ganzen unteren Thoraxapertur. Lungen und Herz perkutorisch und auskultatorisch oB.

Abdomen deutlich über Thoraxniveau. Leber und Milz nicht palpabel. Keine Hernien. Äußeres Genitale oB.

Am ganzen Körper ist die Haut eigentümlich schlaff und wenig elastisch. Der Rumpf erscheint in erster Linie kurz und gedrungen, während die Extremitäten normal lang sind.

Alle Gelenke frei beweglich. Ellbogen und Handgelenke stark verdickt. Am Handgelenk über dem distalen Radiusende harte, indolente, auf der Unterlage nicht verschiebbliche, rundliche Vorwölbungen (siehe Bild). In Ruhestellung werden die Hände in leichter Ulnarabduktion gehalten. Hände und Finger sind plump.

Ausgeprägte Genua valga und Plattfüße. Gang sehr unsicher und watschelnd in leichter Beugstellung von Knie- und Hüftgelenken.

Röntgenbefunde:

15. 8. 1947 Kinderspital Basel (Alter $1\frac{2}{12}$ Jahre).

Die Wirbelsäule zeigt eine leichte rechts-konvexe Skoliose im oberen Lendengebiet. Der 2. Lendenwirbel ist im Profil deutlich kleiner als die übrigen, annähernd dreieckförmig und weist im untern Teil der Vorderkante eine anghakenartig aufwärtsgekrümmte Ausziehung auf. Der ganze Wirbelkörper ist etwas nach dorsal verschoben und hat eine unregelmäßige Struktur und Dichte. Auch L 3 und L 4 zeigen eine stufenförmige Vorderkante und Ausziehungen geringeren Ausmaßes. Die Rippen sind an den Enden etwas verbreitert und die Knorpelknochengrenzen sind sklerosiert.

Die Handgelenksaufnahme zeigt ziemlich verbreiterte distale Metaphysen an Radius und Ulna mit leicht sklerosierten, regelmäßigen Epiphysenlinien. Die Metacarpalia und Phalangen erscheinen etwas plump.

24. 7. 1950 Orthopädisches Institut Zürich (Alter $2\frac{1}{12}$ Jahre).

Es findet sich jetzt eine stärkere links-konvexe Skoliose im unteren Thoraxgebiet. Der 2. Lendenwirbel ist im Verhältnis zu den übrigen Wirbeln noch

stärker verkleinert, fast vollkommen dreieckförmig und angelhakenartig deformiert. Eine ähnliche, aber viel plumpere ventrale Ausziehung findet sich bei L 3. Beide Wirbelkörper sind in ihrer Struktur unregelmäßig. Die Wirbelkörper des Thoraxsegmentes sind zum Teil ebenfalls unregelmäßig strukturiert und zeigen eine bikonvexe Form und unregelmäßige Höhe. Die Rippen haben schlanke Hälse, sind aber distal deutlich verbreitert.

Der linke Femurkopf ist stark abgeflacht und deformiert, die Gelenkpfanne seicht, unregelmäßig konturiert und teilweise sklerosiert.

2.11. 1952 Kinderspital Basel (Alter 6 $\frac{1}{12}$).

Der Schädel ist normal konfiguriert. Die Kalotte ist unregelmäßig verdickt, und in der Stirngegend finden sich auffallend große Diploeavenstreifen. Die Sella turcica hat normale Größe und Form und die Impressiones digitatae sind nicht vertieft.

Die Halswirbel sind ausgesprochen niedrig und die Wirbelkörper stark verändert. Besonders an C 2, C 3, C 4 und C 5 finden wir unscharfe, unregelmäßige Begrenzungslinien, Aufhellungen und sklerosierte Partien mit Zusammensintern und Deformation der Wirbelkörper.

Im mittleren und unteren Thoraxgebiet zeigt die Wirbelsäule eine deutliche linkskonvexe Skoliose. Der 2. Lendenwirbelkörper ist stark verkleinert, ausgesprochen dreieck- oder keilförmig und leicht nach dorsal verschoben. An seiner Vorderkante findet sich eine schnabelartige, leicht nach aufwärts gekrümmte Ausziehung sog. «Angelhakenform». Die cranialen Partien der Wirbelkörper von L 1, L 3 und weniger von L 4 zeigen ebenfalls einen Ossifikationsrückstand gegenüber den caudalen Hälften, so daß an den Vorderkanten eine stufenartige Begrenzungslinie entsteht. Die Strukturen der Wirbelkörper sind unregelmäßig und die Dichte ungleich.

Die Wirbelkörper im Thoraxgebiet haben meist eine bikonvexe oder spindeletartige Form.

Die Rippen zeigen schlanke, leicht nach unten abgeknickte Hälse und einen verbreiterten Körper.

Das Becken ist in seinem Querdurchmesser eingeengt. Beide Acetabula sind flach und ihre Ränder unscharf. Die Femurköpfe sind beidseits unregelmäßig geformt und besonders der rechte hat eine höckerige, fast blumenkohlähnliche Oberfläche. Struktur und Dichte sind sehr unregelmäßig. Die Epiphysenlinien sind beidseits unscharf und nicht regelmäßig gezeichnet. Beidseits finden wir eine ausgesprochene Coxa-valga-Stellung.

Die Femurdiaphysen sind glatt und schlank mit regelmäßiger, scharf abgegrenzter Corticalis von normaler Dicke und angedeuteter Streifenzeichnung. Im unteren Drittel des Femurschaftes finden sich 2 rundliche, scharf begrenzte Aufhellungen von der Größe eines Pfefferkornes.

Die distalen Epiphysen sind stark osteoporotisch.

Beide proximalen Tibiaepiphysen weisen fibular eine ganz unscharfe Begrenzung mit Fragmentation und Aufsplitterungen auf.

Die distalen Unterschenkelepiphysen sind wie die Knochen des Fußskelettes deutlich osteoporotisch. Form und Struktur sind ohne Besonderheiten im Bereich der Fußwurzel. Die Metatarsalia und Phalangen sind plump, und ihre Spongiosa ist locker wabig strukturiert.

Die Schultergelenkpfanne ist flach und zum Teil unregelmäßig und un-

scharf begrenzt. Der Humeruskopf ist stark abgeplattet. Die ganze proximale Humerusepiphyse ist unscharf begrenzt, deformiert und die Struktur locker wabig mit unregelmäßiger Dichte. Die Epiphysenlinie ist zackig, ausgefranst und unregelmäßig. Die fleckig-streifige Zeichnung und die gitterfaserartige Struktur setzt sich bis in die Diaphyse hinein fort.

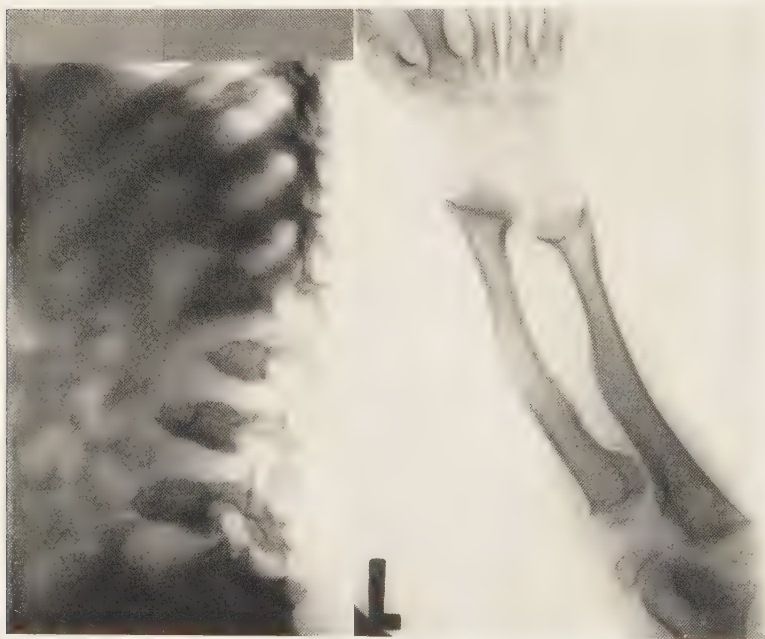
Die Compacta ist besonders auf der ulnaren Seite unregelmäßig verdickt. Der ganze Humerus wirkt dadurch etwas plump.

Die distale Humerusepiphyse ist verbreitert, aufgelockert und unscharf begrenzt.

Die Radius- und Ulnaepiphysen, ganz besonders die distalen, sind stark verdickt und unregelmäßig strukturiert. Die Diaphysen sind etwas verkürzt und sehr plump. Der Radius zeigt eine vermehrte Krümmung. Die Corticalis ist unscharf von der Spongiosa abgetrennt, und im Verlauf der ganzen Diaphyse findet sich eine streifige und leicht verwaschene Zeichnung.

Die distalen Gelenkflächen von Radius und Ulna sind unregelmäßig deformiert und stark gegeneinander geneigt (Abb. 3).

Die Handwurzelknochen sind größenmäßig um 1—2 Jahre in der Entwicklung verzögert (siehe Tabelle I).



Jeannette E.: Deformierte Wirbelkörper. Distal verbreiterte Rippen.

Jeannette E.: Unregelmäßig gezeichnete, verdickte und deformierte Epi- und Diaphysen am li. Vorderarm.

Abb. 3.

Nüchternblutzucker 65 mg%.

<i>Serum:</i>	Gesamtfett	0,464 g%
	Cholesterin	151 mg%
	Calcium	10,8 mg%
	Phosphor	4,92 mg%
	Phosphatase	15,1 E.
	Weltmann-Flockung	1
	Takata	neg.
	Hayemkurve	normal

Urin: Sulkowitsch +, sonst oB. Diastase neg.
Grundumsatz: + 3%.

Galaktosebelastung oral: 14. 11. 52. Tot. 1,02 g ausgeschieden

20. 11. 52. » 0,4 g »

Glukose-, Adrenalin- und Insulinbelastung siehe Kurven (Abb. 4).

Intelligenztest: 72%.

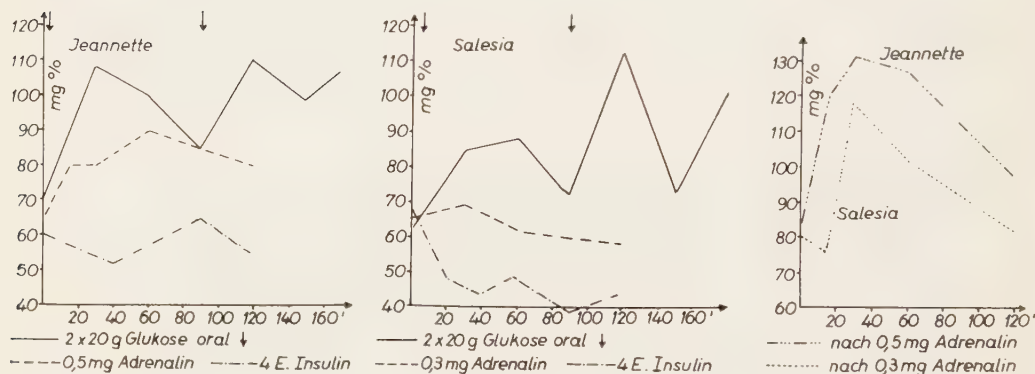


Abb. 4.

Fall 2. E. Salesia, geb. 6. 5. 1949.

2. Kind. Geburtsgewicht 4000 g. Kind war unauffällig und hat sich gut entwickelt. Vom 7. Monat an erhielt das Kind alle 2 Monate einen Vitamin-D-Stoß. Die Mutter ging alle Monate zum Arzt zur Kontrolle, um eine Wachstumsstörung ja nicht zu verpassen. Mit 13 Monaten wurde eine leichte Verbiegung der Wirbelsäule festgestellt. Eine Röntgenaufnahme zeigte ähnliche Wirbelveränderungen wie beim Schwesterchen. Das Mädchen wurde dann ebenfalls ins orthopädische Institut Hallauer-Schultheß nach Zürich geschickt, wo es vom September 1950 bis Juni 1951 weilte. Wie das ältere Schwesterchen bekam es Schienen für die Beine und ein Gipsbett. Intern wurden Vitamin-D-Tropfen und Calciumtabletten gegeben. Kontrollen im Herbst 1951 und Frühjahr 1952. Im Mai 1952 wurden beide Kinder zu Professor Hottinger in Basel gebracht.

Status am 30. 10. 1952 Kinderspital Basel.

Psychisch unauffälliges, kleines Mädchen in gutem Allgemeinzustand. Mimik und Gesichtszüge unauffällig.

Fontanellen und Nähte geschlossen. Stirnregion deutlich vorspringend. Leichter Hypertelorismus und breite, etwas eingesunkene Nasenwurzel. Lippen, Zunge, Zähne und Kiefer oB. Kurzer Hals. Deutliche Kyphose am Übergang von Thorax- zur Lendenwirbelsäule mit leichter Gibbusbildung. Glockenform des Thorax mit erweiterter unterer Apertur. Lungen und Herz perkutorisch und auskultatorisch oB.

Abdomen über Thoraxniveau. Leber und Milz nicht vergrößert. Keine Hernien. Äußeres Genitale oB. Haut besonders am Abdomen schlaff, unelastisch und etwas derb.

Alle Gelenke frei beweglich. Verdickung der Ellbogen- und Handgelenke. Hände etwas plump. Unbedeutender Streckausfall in den Interphalangealgelenken der Finger 3, 4 und 5 beider Hände.

Leichte Genua valga und ausgesprochene Plattfüße.
Gang unsicher und leicht watschelnd.

Röntgenbefunde.

4. 5. 1951 Orthopädisches Institut Zürich.

Wirbelsäule a.-p. und seitlich im Alter von 2 Jahren.

Auf der Höhe von L 1 findet sich eine leichte Gibbusbildung. Der 1. Lendenwirbel ist stark verkleinert, deformiert und hat eine unregelmäßige Struktur. Im Verhältnis zu den benachbarten Wirbeln ist er etwas nach dorsal verschoben. Der 12. Thoracalwirbel weist in seiner caudalen Partie hinten einen dreieckigen Defekt auf mit ganz unscharfer Begrenzung. Die Lendenwirbel 3—5 zeigen ähnliche Stufenbildung an ihrer Vorderkante, wie wir es bei dem älteren Schwesterchen gesehen haben. Die Rippen sind an den Enden leicht verbreitert.

2. 11. 1952 Kinderspital Basel.

Ganzes Skelett im Alter von 3⁹/₁₂ Jahren.

Der Hirnschädel ist leicht abgeplattet, ovoid, und die mittlere und vordere Schädelgrube sind abgeflacht. Die Stirnpartie ist deutlich vorgewölbt und zeigt auffallend deutliche Diploevenenzeichnung. Die Kalotte hat normale Dicke und regelmäßige Struktur ohne Zeichen von Störungen im Verschluß der Fontanellen und Nähte. Die Impressiones digitatae sind sehr deutlich ausgeprägt. Die Sella turcica erscheint nicht vergrößert. Ihre Form ist außer der etwas geringen Tiefe die übliche.

Die Halswirbel sind nicht wesentlich abgeflacht, die Form der Wirbelkörper zeigt keine Abweichungen von der Norm. Die Struktur ist deutlich locker-wabig.

Die Wirbelsäule zeigt eine schwach ausgeprägte links-konvexe Skoliose in der oberen Lendenregion und eine Gibbusbildung auf der Höhe von L 1. Der 1. Lendenwirbelkörper ist deutlich verkleinert, deformiert und um eine halbe Wirbelkörperbreite nach dorsal verschoben. Die Vorderkanten von Th 12 und L 2—5 zeigen in ihren caudalen Partien schnabelartige Ausziehungen, die an L 3 fast anelhakenartig bezeichnet werden könnten. Die Zwischenwirbelscheiben sind unregelmäßig hoch.

In den unteren Thoraxpartien finden sich an den Rippen angedeutete Keulen- oder Ruderformen.

Der Beckeneingang erscheint in seinem Querdurchmesser eingengt. Die Acetabula sind seicht, unscharf begrenzt und haben teilweise ausgefranzte Ränder.

An den Femurköpfen fallen die unscharfen Begrenzungslinien und die flache, abgeplattete Form auf. Die Epiphysenlinien sind leicht wellenförmig und undeutlich abgegrenzt.

Die Diaphysen sind schlank, gerade, ohne Verdickungen in den zentralen Partien. Die regelmäßig gebaute Corticalis ist von regelrechter Dicke und überall scharf von der unveränderten Spongiosa abgegrenzt.

Die distalen Femurepiphysen und die proximalen Tibiaepiphysen zeigen eine starke Osteoporose und einen locker-trabekulären Aufbau.

Die distalen Unterschenkelepiphysen und das Fußskelett weisen außer einer Osteoporose keine Besonderheiten auf.

Die Knochen des Schultergürtels zeigen keine Formabweichungen. Der Humeruskopf ist deutlich abgeplattet und die ganze proximale Humerusepiphyse unregelmäßig aufgebaut mit unscharf begrenzten Aufhellungen und Verdichtungen. Die Metaphyse ist verdickt und geht in eine etwas plumpe Diaphyse mit unscharf abgesetzter, leicht verdickter Compacta über.

Die Ellbogen- und Vorderarmepiphysen sind verdickt und zeigen eine unregelmäßige Struktur und Dichte. Der Radius ist stärker gekrümmt als normal, und beide Vorderarmknochen sind plump, gedrunken und mässig verdickt. Die distalen Epiphysen von Radius und Ulna sind am stärksten verändert und verdickt. Die Epiphysenlinien sind beidseits leicht wellenförmig, unregelmäßig und gegeneinander geneigt.

Die Handwurzelknochen entsprechen in Größe und Anzahl ziemlich genau dem Alter des Kindes. Die Metacarpalia sind plump und unregelmäßig strukturiert. Die proximalen Phalangen zeigen eine Andeutung von Zuckerhutform, aber einen normalen Aufbau.

Laborbefunde:

Wassermann, Citochol, Kahn und Meinicke negativ.
Nüchternblutzucker 69 mg%.

<i>Serum:</i>	Gesamt fett	0,504 g%
	Cholesterin	184 mg%
	Calcium	10,35 mg%
	Phosphor	5,3 mg%
	Phosphatase	16,19 E.
	Weltmann-Flockung	0
	Takata	neg.
	Hayemkurve	normal

Urin: Sulkowitsch +, sonst oB. Diastase neg.
Grundumsatz: + 4%.
Galaktosebelastung oral: keine Ausscheidung.
Glukose-, Adrenalin- und Insulinbelastung siehe Kurve!
Intelligenztest: 88%.

<i>Blut:</i>	74% Haemoglobin (11,8 g), 3,93 Millionen Erythrocyten,	
	Leukocyten 6700, davon Neutrophile, stabkernige	11
	» segmentkernige	41,5
	Eosinophile	3
	Basophile	
	Monocyten	10
	Lymphocyten	34,5
	Plasmazellen	—
	Thrombocyten 299 800. Blutungszeit 3 Min., Gerinnungszeit 6,5 Min., Prothrombinzeit 29,5 Sek. (27,5).	

1. Detailbeschreibung der Leukocyten im Blut. (Dr. Undritz.)

a) *Neutrophile*. Sie besitzen teilweise eine ungewöhnliche Granulation im Protoplasma. Es handelt sich um kugelige Gebilde verschiedenen Kalibers, die azurophil und nicht basophil sind, da die Metachromasie mit der Toluidinblaufärbung wohl vorhanden, aber nicht blau-, sondern rotviolett und sehr dunkel ist.

Diese Granula sind mehr oder weniger schon vorgebildet in einem Teil der jugendlichen Zellen des Knochenmarks (Myelocyten und Promyelocyten).

Mit der Mucinfärbung gibt das Protoplasma der Neutrophilen eine normale, durchwegs ziemlich stark positive Reaktion. Es scheint so zu sein, daß gelegentlich auch diese besondere Granulation positiv sichtbar ist.

Mit der Peroxydasereaktion nach Knoll und der Fettreaktion mit Sudan III wird alles überdeckt. Die besonders granulierten Zellen sind von den normalen nicht zu unterscheiden.

b) *Lymphocyten*. Bei einem geringen Teil der Lymphocyten sind ebenfalls ungewöhnliche, azurophile Granula vorhanden. Das färberische Verhalten ist identisch wie bei der besondern Granulation der Neutrophilen.

c) *Monocyten*. Bei einem kleinen Teil der Monocyten ist neben der üblichen Granulation dieselbe azurophile, abnorme Granulation vorhanden wie in den Neutrophilen und Lymphocyten.

d) *Eosinophile*. Die Granulation ist durchwegs acidophil (eosinophil). Eine Azurgranulation, wie sie bei der Alderschen Anomalie typisch ist, kommt bei keiner Zelle, auch nicht partiell vor.

e) *Blutbasophile, Plasmazellen und Erythrocyten*: alle oB.

2. Knochenmark. (Dr. Undritz.)

Megacaryocyten und Blutplättchen: oB.

Der einzige gefundene Osteoblast weist keine Granulation auf, ist also normal.

Gewebsbasophile. (Nur bei Jeannette, nicht bei Salesia vorhanden.)

Es finden sich Übergänge von einigermaßen normalen Gewebsbasophilen bis zu enormen Formen mit einem Durchmesser von 40—50 μ (normal 15 bis 20 μ).

Es handelt sich durchwegs um echte Gewebsbasophile und nicht um irgendwelche Speicherzellen. Insbesondere findet sich keine Speicherung oder Phagocytose zellfremder Elemente. Alle Zellen sind peroxydase- und fett- (Sudan

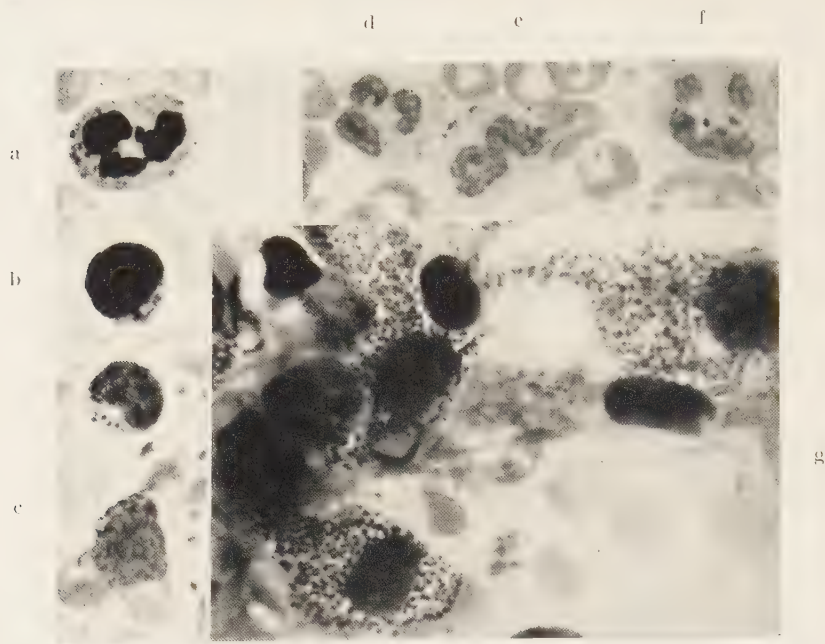


Abb. 5.

Blut- und Knochenmarkbilder.

Alle mikroskopischen Aufnahmen wurden in den Forschungslaboratorien der Chem. Fabrik Sandoz gemacht (Dr. E. Undritz).

- a) (Pappenheim) Neutrophiler Segmentkerniger mit auffallender, lokalisierter, spärlicher und grober Azurgranulation. Kein normales Verhalten (Salesia).
 - b) (Pappenheim) Lymphocyt mit abnormer, grober Azurgranulation (Salesia).
 - c) wie b) (Jeannette).
 - d) (May-Grünwald) Neutrophiler Segmentkerniger mit abnormer Azurgranulation (Jeannette).
 - e) wie d) (Jeannette).
 - f) (May-Grünwald) Neutrophiler Segmentkerniger mit normaler Granulation (Jeannette).
 - g) (Pappenheim) Gewebsbasophile, mehr oder weniger normal (Jeannette).
- a)–f) Alle Vergrößerungen 1 : 1000.

III) negativ und geben eine typische Metachromasie bei der Toluidinblaufärbung. Von den gesunden Gewebsbasophilen unterscheiden sich diese pathologischen nicht nur durch die teilweise große Form, sondern auch dadurch, daß ihre Granulation nicht mehr so resistent ist und sich löst. Die wenigen Gewebsbasophilen sind von den phagocytierenden, isolierten oder regionären Monocyten, die ebenfalls vorhanden sind, gut zu unterscheiden, da die pathologischen Zellen einen typischen runden Kern haben. Wegen dieser typischen Kernform und der strikten Lokalisation im Knochenmark handelt es sich nicht um entartete Blutbasophile, da letztere in typischer Form im Blut und Knochenmark vorkommen.

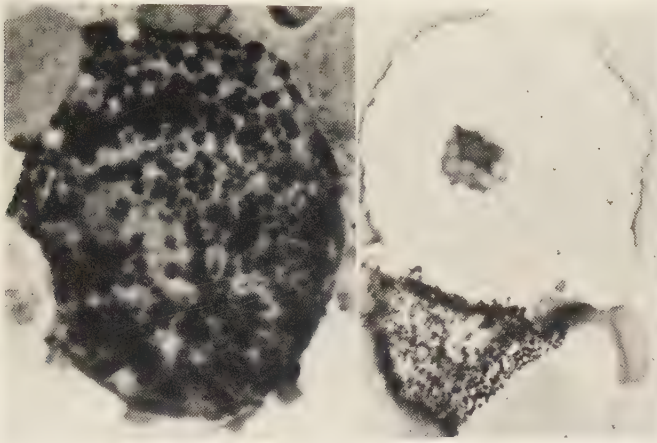


Abb. 6.

Färbung mit Toluidinblau.
Die abnorme Granulation ist
erhalten.

Fettfärbung mit Sudan III.
Der Gewebsbasophile zeigt
keine Fettreaktion, die Gra-
nula sind unsichtbar. Links
unten ein fettpositiver Neu-
trophiler (normal).

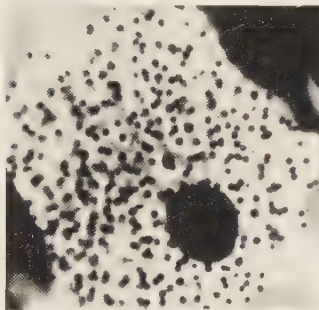


Abb. 7.

Färbung nach Pappenheim.

Jeannette E.

Pathologische, «aufgedunsene» Gewebsbasophile (Vergrößerung 1 : 1200).

Bei beiden Patienten sind die abnormen Granula in den Leukocyten morphologisch und färberisch identisch.

a) Färbung nach Pappenheim und Giemsa. Spärlich dunkelvioletten, grobe Granula im Protoplasma ca. der Hälfte der Neutrophilen (siehe Tabelle unten) und in einem Teil der Lymphocyten. Die Granula können leicht übersehen werden, da sie sehr spärlich sind und die Zellen nicht so stark ausfüllen wie bei den Fällen von Alder.

b) Nuklealreaktion nach Feulgen. Kerne deutlich und gut gefärbt in allen Leukocyten, Granula negativ.

c) *Untersuchung auf doppelbrechende Substanzen im Polarisationsmikroskop.* Keine Doppelbrechung.

d) *Fettfärbung mit Sudan III.* Granula negativ.

f) *Glycogenfärbung mit Bestcarmin.* Granula negativ.

g) *Polysaccharid- (Mucin-) Färbung mit Perjodsäure und Schiffsschem Reagens* (Arch. of Biochemistry 16, 131, 1948). Zart rosa gefärbtes, fein granuliertes Protoplasma mit teilweise etwas dunkler rot gefärbten Gebilden in gleicher Größe und Anordnung wie bei der Pappenheim-Färbung. Kontrollpräparate mit normalem Blut zeigen diese Gebilde nicht.

Prozentzahlen der abnorm granulierten Neutrophilen und Lymphocyten.

Jeannette: Von tot. 1497 gezählten Neutrophilen waren 53% abnorm granuliert.
 » » 1026 » Lymphocyten » 6% » »

Salesia: Von tot. 1528 gezählten Neutrophilen waren 58% abnorm granuliert.
 » » 1224 » Lymphocyten » 16% » »

Ophthalmolog. Befund. Befund von Prof. Dr. med. F. Rintelen, Direktor der Universitätsaugenklinik Basel, vom 12. 6. 1952:

E. Jeannette und Salesia. Bei Jeannette, bei der der Gargoylikerausdruck ziemlich deutlich ist, finden wir im Bereich des äußeren Auges lediglich eine ausgesprochene Verbreiterung des nasalen Canthus. Die Hornhaut zeigt an der Spaltlampe die schon von anderer Seite beschriebenen feinsten Punkttrübungen, die hauptsächlich in den tiefen Hornhautschichten, aber auch im Endothel zu liegen scheinen. Diese feinen, offenbar auf Ablagerungen einer noch nicht eindeutig bekannten Substanz beruhenden Trübungsartikel geben der Gesamthornhaut makroskopisch einen nicht ganz klaren Aspekt und lassen die Pupille nicht völlig schwarz erscheinen. Dieser Hornhautbefund ist bei beiden Kindern praktisch gleich ausgebildet. Die vordere Kammer ist frei von fremdem Inhalt. Die Iris läßt bei beiden Kindern, beim jüngeren allerdings ausgesprochener, fädige Pupillarmembranreste erkennen, also leichte Hemmungsmißbildungen. Die Linse zeigt optisch belanglose, ziemlich spärliche und allerfeinsten Punkttrübungen außerhalb des äußeren Embryonalkerns, einen Befund, der nicht typisch ist für Gargoylismus.

Am Augenhintergrund fällt bei beiden Kindern lediglich eine eigenartige, gelbliche Beifärbung der sonst normal tingierten Papille auf. Die Gefäße sind vollkommen normal. Im zentralen Fundus ist nichts Pathologisches festzustellen, vor allem nicht Veränderungen im Sinne der Ganglienzellen-Lipoidose, wie sie beim Tay-Sachs und der Niemann-Pickschen Krankheit vorkommen.

Die Skiascopie ergibt bei beiden Kindern einen Astigmatismus hypermetropicus rectus. Der Hornhautdurchmesser entspricht der Norm. Der intraokulare Druck ist in beiden Fällen normal.

Es handelt sich bei diesen beiden Fällen von Gargoylismus offenbar um relativ leichtes Befallensein. Interessanterweise sind aber auch bei diesen leichten Fällen die typischen Ablagerungen in der Hornhaut deutlich erkennbar.

Die Kontrolluntersuchung im November 1952 ergibt unveränderte Befunde.

Zusammenfassung der Röntgenbefunde.

Schädel: In beiden Fällen normale Konfiguration, keine Störungen im Verschuß von Fontanellen und Nähten, Sella o. B. Diploevenenstreifen in der Stirnregion. Fraglicher Hydrocephalus bei Salesia.

Thorax und Wirbelsäule: Identische Veränderungen bei beiden Mädchen mit graduellen Unterschieden. Verbreiterte Rippen im unteren Thoraxabschnitt, stärkste Wirbeldeformationen im Lendengebiet, Gibbusbildung, Skoliose, Vorderkante der Lendenwirbel stufenartig verändert mit zum Teil angelhakenartigen Ausziehungen, unregelmäßige Dichte und unscharfe Konturen.

Halswirbelsäule nur bei Jeannette mit stark deformierten Wirbelkörpern, sonst in beiden Fällen nur verkürzt.

Becken- und Schultergürtel: Querdurchmesser des Beckens eingengt. Fläche, unscharf begrenzte, unregelmäßig strukturierte Acetabula und flache Schultergelenkpfannen.

Obere Extremität: Fläche, deformierte Humerusköpfe, unregelmäßig strukturierte Epiphysen, verdickte Meta- und Diaphysen mit verdickter, zum Teil unscharf abgegrenzter Corticalis. Humerus im ganzen plump und gedrunken. Radius und Ulna ebenfalls verdickt, plump mit stark deformierten Epiphysen, besonders distal. Dort Epiphysenlinien und Gelenkflächen unregelmäßig gezeichnet und gegeneinander geneigt.

Handwurzelknochen bei Salesia altersgemäß entwickelt, bei Jeannette Rückstand von 1—2 Jahren. Metacarpalia plump, wabig-lockere Struktur. Phalangen ebenfalls plump, angedeutete Zuckerhutformen bei Salesia. Osteoporose.

Untere Extremität: Coxa und Genua valga. Alle Epiphysen deformiert mit unregelmäßiger Dichte und Struktur. Osteoporose besonders in den distalen Knochen. Diaphysen schlank, Compacta von normaler Dicke und scharf abgegrenzt.

Metatarsalia und Phalangen etwas plump, osteoporotisch und mit locker-wabiger Struktur.

Es handelt sich bei diesen beiden Mädchen um eine Skelettwachstumsstörung, die sich besonders an der Wirbelsäule, an den Rippen, an allen Epiphysen der langen Röhrenknochen sowie an den Diaphysen der oberen Extremität bemerkbar macht. Die ersten Veränderungen traten mit 5 Monaten (Jeannette) bzw. 13 Monaten (Salesia) auf. Durch alle therapeutischen Maßnahmen blieb das Leiden unbeeinflusst und progressiv. Die merkwürdig schlaffe und unelastische Haut sowie der leichte, nicht ossär bedingte Streckausfall bei Salesia an den Fingern deuten auch auf eine Störung im Bindegewebe hin. Der Typus der Ossifikationsstörung zusammen mit den Bindegewebsveränderungen, dem Vorkommen von abnormen Granula in den Leukocyten und dem Hornhautbefund gestatten es, das Krankheitsbild eindeutig dem Gargoylismus zuzuordnen. Für die Abgrenzung gegenüber anderen Skelettwachstumsstörungen verweisen wir auf die Arbeiten von *Hurler*, *Liebenam*, *Ullrich*, *Fanconi*, *Aegler* u. a., um unnötige Wiederholungen zu vermeiden.

Es war leider in unseren Fällen nicht möglich, Probeexzisionen machen zu lassen, da sich die Eltern der Kinder dagegen wehrten. Es bleibt andern Autoren vorbehalten zu prüfen, inwieweit sich die Befunde von *Lindsay* und seinen Mitarbeitern bestätigen lassen, und besonders, ob in etwas atypischen Fällen wie den unsrigen ebenfalls ein ähnliches Ergebnis der pathologisch-anatomischen Untersuchungen erwartet werden kann, denn die Blutveränderungen, die wir allein genau untersuchen konnten, geben keine Anhaltspunkte für eine Speicherkrankheit. Die folgende Diskussion soll zeigen, daß eine Trennung der Dysostosis Morquio vom Gargoylismus, wie es *Zellweger* und *Schaichet* sowie *Wiedemann* vorschlagen, nicht eindeutig möglich ist.

Tabellarische Zusammenstellung des Befalls der Zellarten
bei den Granulationsanomalien der Leukocyten.

	Alder	Gasser	Reilly	Hottinger
Neutrophile	+++ 100%	0	++ 70-90%	++ 60-70%
Basophile	+	0	0	0
Eosinophile	+++	0	0	0
Monocyten	0-++	0	0-+	0-+
Lymphocyten	0-++	++ ca. 50%	0-++	+ 5-20%
Plasmazellen	0	0	0	0
Osteoblasten	?	++	0	0 (?)

E. «Können der Gargoylismus und die Dysostosis Morquio an Hand der klinisch feststellbaren Befunde eindeutig voneinander abgetrennt werden?»

Versuch der Klassierung unserer Fälle mit der heute gültigen Differentialdiagnostik.

a) Habitus.

Die für Gargoylismuspatienten charakteristischen Gesichtszüge sind bei unserem älteren Mädchen nur angedeutet und fehlen vollkommen beim jüngeren Kind. Eine Vergrößerung des Kopfumfanges mit Hypertelorismus und breiter, eingesunkener Nasenwurzel finden wir ja auch beim Morbus Morquio in der Mehrzahl der Fälle (*Einhorn, Freemann, Zellweger* u. a.). Die Makroglossie, Mikrodontie sowie die Hypertrichose müssen als Fakultativsymptome der Dysostosis multiplex gewertet werden, denen keine differentialdiagnostische Bedeutung beigemessen werden kann.

Eine auffällige Verkürzung des Halses, Thoraxdeformationen im Sinne von Trichter- und Hühnerbrust wie besonders auch eine ausgeprägte Kyphose im unteren Thorax- oder oberen Lendengebiet sind nicht nur obligat für Gargoylismus, sondern werden in der Regel ebenfalls bei typischen Morquio-Fällen beschrieben (*Morquio, Meyer, Shelling* u. a.). Eine Vorwölbung des Abdomens, die nur schwach ausgebildete Muskulatur und die daraus entstehende Neigung zu Hernienbildung sind wieder beiden Dysostoseformen gemeinsam, während Leber- und Milzvergrößerungen, die in unseren Fällen fehlen, nur für Gargoylismus typisch sind. (*Einhorn, Moore, Ostrum* und *Rowntree* möchten in einem ihrer Fälle von Morbus Morquio die Deformation des Thorax und die daraus entstehende Raumbeschränkung dafür verantwortlich machen, daß die Leber den Rippenbogen überragte.) Ungenügend beschriebene Fälle, wie z. B. diejenigen von *Davis* und *Currier* möchten wir außer Diskussion lassen, da uns ihre Klassierung zu unsicher erscheint.

Die oberen Extremitäten unserer beiden Fälle zeigen wieder Deformationen, wie wir sie bei beiden Krankheitsbildern regelmäßig finden, d. h. Verdickungen der Ellbogen- und Handgelenke, ohne wesentliche Verkürzungen der Extremitäten. Wenn auch die Hände unserer Mädchen etwas plump erscheinen, so sind sie keineswegs als tatzenartig zu bezeichnen wie bei typischen Gargoylismusfällen (*Hurler, Liebenam, Zellweger, Ullrich* u. a.). Nur

unser jüngeres Kind hat einen unwesentlichen Streckausfall in den Interphalangealgelenken der Finger mit Ausnahme der Daumen und Zeigefinger, während alle übrigen Gelenke frei und in vollem Umfange beweglich sind. Sonst gelten ausgesprochene Streckausfälle und Beweglichkeitseinschränkungen als typisch für beide Dysostoseformen (*Morquio*, *Hurler*, *Liebenam* u. a.), während beim Morbus Morquio seltener auch Hyperlaxität beschrieben wird (*Freemann*, *Zellweger* und *Schaichet*). Ausgeprägte Genua valga finden sich regelmäßig bei der Dysostosis Morquio (*Morquio*, *Einhorn* u. Mitarb., *Meyer* und *Brenneman*, *Shelling*).

Der watschelnde, unsichere Gang in leichter Beugehaltung von Knie- und Hüftgelenken sowie wechselnde Grade von Plattfußformen sind ein konstantes Attribut beider Dysostosen.

Die Beurteilung der geistigen Entwicklung hat bei unseren beiden Fällen einen Rückstand ergeben, doch sind die Ausfälle, die diese einmalige Untersuchung gezeigt hat, keineswegs so groß, daß wir sie als differentialdiagnostisch bedeutungsvoll anerkennen dürfen. Ohnehin finden wir in der Literatur typische Gargoylismusfälle mit normaler Intelligenz (siehe bei *Ullrich*), während anderseits *Zellweger* und *Schaichet* eine Kombination von Dysostosis Morquio mit Oligophrenie für durchaus möglich halten. Kleine Rückstände in der geistigen Entwicklung, wie sie unsere Kinder zeigen, dürfen also keineswegs als Symptom für Dysostosis multiplex gewertet werden.

An der Spaltlampe konnte der Ophthalmologe bei beiden Kindern eine grobklinisch unsichtbare, feinste punktförmige Trübung der Corneae nachweisen, wie sie nur beim Gargoylismus gefunden wird.

Wie unsere Ausführungen zeigen, würde dieser Hornhautbefund das einzige äußerlich nachweisbare Symptom bilden, das uns erlauben könnte, unsere beiden Fälle vom Morbus Morquio zu differenzieren und dem Gargoylismus zuzuordnen.

b) Röntgenbefunde.

Die leicht vorgewölbte Stirnpartie bei unserem jüngeren Mädchen sowie die stark ausgeprägte Diploevenenzeichnung in der vorderen Schädelregion in beiden Fällen erinnern etwas an die von *Liebenam* und *Ullrich* beschriebenen Schädelbilder von Gargoylismuspatienten. Es fehlen aber in unsern Röntgenbildern die typischen Veränderungen wie Scaphocephalie, Verdickungen der

Kalotte und Störungen im Verschluß von Fontanellen und Nähten, wie sie charakteristisch sind für Dysostosis multiplex (*Hurler, Köttger, Strauss* u. a.). Ein vergrößerter, im ganzen normal konfigurierter Schädel ist aber auch ein regelmäßiges Attribut der Dysostosis Morquio (*Zellweger und Schaichet, Meyer et al.*). Die Sella turcica ist in unsern beiden Fällen normal, wie das beim Morbus Morquio die Regel ist, und läßt die typische, flach ausgezogene Schüssel- oder Schuhform (*Ullrich, Boldt, Böcker* u. a.) des Gargoylismus vermissen. Im Gegensatz zu *Zellweger* und *Schaichet* möchten wir uns der Ansicht von *Aegler* anschließen, der die Verbreiterung der Rippen (Ruder-, Keulen-, Rasiermesser- oder Palmblattformen) nicht als spezifisch für die Pfaundler-Hurlersche Krankheit betrachtet. Auch bei *Einhorn* finden sich bei 3 sonst «typischen» Morquio-Fällen breite Rippen mit schmalen Interkostalräumen. Unsere beiden Fälle sind ein Beispiel einer Zwischenform, indem wir in der oberen Thoraxpartie schlanke, normale Rippen finden, während in der basalen Hälfte nur noch die Rippenhalse schmal sind, während die Körper deutlich verbreitert sind. Nach *Fanconi, Wiedemann, Zellweger* und *Schaichet* sind die stark deformierten Lendenwirbel mit den angelhakenartigen Ausziehungen an den Vorderkanten pathognomonisch für die Dysostosis multiplex, während *Schinz, Shelling, Washington, Reilly* und *Lindsay* sowie *Aegler* sichere differentialdiagnostische Merkmale an den Wirbelveränderungen vermissen. Wir sind ebenfalls zur Ansicht gelangt, daß eine eindeutige Trennung nicht möglich ist. Unregelmäßigkeiten in Größe, Form und Struktur der Epiphysen der langen Röhrenknochen sowie seichte, schlecht ausgebildete und unscharf begrenzte Gelenkpfannen, wie wir sie auch bei unseren Fällen finden, sind unbestritten beiden Krankheitsbildern gemeinsam. *Washington, Jackson, Caffey, Einhorn et al.* sowie *Zellweger* und *Schaichet* betrachten diaphysäre, in den mittleren Partien der langen Röhrenknochen ausgebildete Verdickungen als charakteristisch für Gargoylismus, während metaphysäre Verdickungen bei sonst schlanken Diaphysen für Morbus Morquio typisch wären. Unsere Mädchen zeigen nun diaphysäre Verdickungen an den oberen, hingegen ganz schlanken Diaphysen an den unteren Extremitäten. Genau gleich lokalisierte Verdickungen hat auch *Aegler* bei seinen beiden Gargoylismuspatienten gefunden, so daß wir mit ihm dazukommen, das Aussehen der Diaphysen generell als Unterscheidungsmerkmal der beiden Dys-

ostoseformen abzulehnen; denn sonst müßten wir logischerweise beim Betrachten der oberen Extremität die Diagnose Gargoylismus stellen, während an Hand der Veränderungen an den Beinen eine Dysostosis Morquio anzunehmen wäre.

Die Knochenkerne der Handwurzel unseres jüngeren Patienten sind altersgemäß entwickelt, wie das in der Regel bei der Pfaundler-Hurlerschen Krankheit der Fall ist. (Ausnahmen die Fälle von *Boldt* und *Aegler* mit zahlen- sowie größenmäßigem Rückstand.) Unser älteres Mädchen bildet mit seiner um gut 1—2 Jahre verzögerten Ossifikation der Handwurzel ebenfalls einen Übergang zum Morbus Morquio, wo zum Teil sehr beträchtliche Rückstände regelmäßig gefunden werden.

Eine lockere, unregelmäßige und wabige Struktur mit Osteoporose der Hand- und Fußknochen, wie sie unsere beiden Fälle zeigen, kommen bei beiden Krankheiten vor. Die Metacarpalia und Phalangen sind auf unsern Röntgenbildern etwas plump, doch fehlen die typischen Zuckerhut- (*Ullrich*) oder Suppositorienformen (*De Lange*) des Gargoylismus.

An den unteren Extremitäten finden wir ebenfalls nur Veränderungen, wie sie bei beiden Dysostoseformen angetroffen werden, d. h. Coxa valga, Deformation der Femurköpfe mit Tendenz zu Luxationen, und Genua valga mit mißgebildeten, osteoporotischen Epiphysen an Tibia und Femur.

Entgegen der Ansicht von *Fanconi*, *Zellweger* und *Schaichet*, *Shelling*, *Caffey* u. a. m. sind wir mit *Schinz*, *Washington*, *De Rudder*, *Böcker*, *Boldt*, *Aegler*, *Lindsay* und seinen Mitarbeitern sowie *Lahdensuu* der Auffassung, daß eine eindeutige Trennung der beiden Dysostoseformen an Hand der Röntgenbefunde keineswegs möglich ist. Auch bei im ganzen typischen Fällen eines der beiden Krankheitsbilder gibt es immer wieder in einzelnen Skelettabschnitten Zwischen- und Übergangsformen, die eine solche Trennung unsicher oder unmöglich machen. Diese Unterschiede werden bei den weniger typischen Fällen, wie z. B. bei der sog. Spätform des Gargoylismus, so klein, daß dann, wie im Fall *Wiedemann*, das Vorhandensein oder Fehlen der Hornhauttrübung allein entscheiden soll, ob es sich um eine Dysostosis Morquio oder multiplex handelt. Da wir aber nach den Untersuchungsergebnissen von *Lindsay* und seinen Mitarbeitern wie auch nach *Strauss* u. a. nicht mehr im Sinne *De Rudders* die Skelettveränderungen und die «Lipoidosesymptome» voneinander trennen dürfen, da sie durch

eine identische oder zumindest ähnliche Störung bedingt sind, *lehnen wir eine Röntgen-Differentialdiagnose zwischen den beiden Dysostoseformen ab.*

c) Laboratoriumsbefunde.

Bei beiden Dysostoseformen finden wir regelmäßig Untersuchungen über Wassermannsche Reaktion, Calcium-, Phosphor-, Phosphatase- und Cholesterinwerte sowie die Urinbefunde. Abgesehen von den beiden ersten Fällen, die *Morquio* publizierte, wo er Calciumwerte von 5,2 mg% bzw. 4,5 mg% gefunden hatte, ergaben alle Untersuchungen stets normale Werte. Die gefundenen Cholesterinmengen schwanken zum Teil zwischen Extremwerten von 82 mg% bis über 500 mg%, doch sind sie in der Mehrzahl der Fälle im Bereich der Norm.

Weitere Stoffwechseluntersuchungen finden wir nur von wenigen Autoren und nur über Gargoylismusfälle. Das Vorliegen einer Speicherkrankheit mit Lebervergrößerung stellt natürlich in erster Linie die Frage, ob sich irgendwelche Störungen des Stoffwechsels nachweisen lassen. *Lindsay* und seine Mitarbeiter konnten in einem Fall von erhöhtem Cholesterin keine Änderung der Werte erzielen, weder mit cholesterinreicher noch mit cholesterin-ärmer Ernährung. In einem andern Fall von Gargoylismus fand er normale Werte für Gesamtfette und Phospholipoide im Serum.

Nachdem sich nie Störungen im Fettstoffwechsel nachweisen ließen und eher eine Speicherung von Kohlehydraten angenommen werden mußte, begannen einzelne Autoren systematische Untersuchungen in dieser Richtung. So berichteten *De Lange* und *Woltring* sowie *Lindsay* und Mitarbeiter über je einen Fall mit pathologischen Resultaten der Galaktosebelastung. *Lindsay* erhielt normale Reaktionen bei Adrenalin- und Insulinbelastungen in seinen Fällen. Im Gargoylismusfall von *Jelke* ergab die orale Glukosebelastung eine flache Blutzuckerkurve, die an eine von Gierkesche Krankheit erinnert.

In unsern beiden Fällen sind die *Nüchternblutzuckerwerte sehr tief*, und die Glukosebelastung *zeigt eine pathologische Kurve mit vollständigem Fehlen des Staub-Effektes*. Anfangs November 1952 war der *Adrenalineffekt auf den Blutzucker bei beiden Kindern kaum angedeutet*, während eine Kontrolle Ende November ganz *normale Reaktionen ergab*.

Nachdem wir von *Reilly* (1941) die Beschreibung einer beson-

deren *Granulation* der *Leukocyten* bei Gargoylismusfällen gefunden hatten und auch unsere beiden Kinder sehr ähnliche Blutveränderungen aufwiesen, suchten wir in der Literatur nach weiteren Arbeiten über dieses Gebiet. *Reilly* hatte 4 Fälle mit groben, dunkel-violetten Granula (Giemsa-Wright) vor allem in den neutrophilen Leukocyten beschrieben, während die Lympho- und Monocyten weniger stark befallen waren. *Lindsay* und seine Mitarbeiter berichten über 5 von ihren 12 Gargoylismusfällen mit den gleichen Veränderungen. Bei *Brugsch* fanden wir 2 weitere Fälle beschrieben. *De Lange* und *Woltring* erwähnen «toxische» Granulation der Leukocyten in ihrem Gargoylismusfall. Endlich stießen wir auf unserer Suche auch auf die Publikationen *Alders* über seine Anomalie. Er hatte die nach ihm benannte Granulationsanomalie der Leukocyten bei 2 Geschwistern entdeckt und darüber eine Arbeit 1938 veröffentlicht. Nachuntersuchungen der Fälle ergaben, daß bei unverändertem Blutbefund Ossifikationsstörungen aufgetreten waren, die *Alder* der Ribbingschen oder nach Wiedemanns Einteilung der Morquioschen Krankheit zuordnen möchte. (Bei *Lindsay* und seinen Mitarbeitern haben wir ebenfalls einen Fall gefunden, wo die Blutveränderungen ein Jahr vor dem Auftreten der ersten Gargoylismussymptome festgestellt worden waren.) Weitere Fälle von *Alderscher* Anomalie finden wir bei *Jordans*, *Steinbrink* und bei *Wiedemann* (1951), der in seiner Arbeit eine tabellarische Zusammenstellung der Gargoylismusfälle mit Granulationsstörungen gibt.

Lindsay und seine Mitarbeiter versuchten zur Stützung ihrer Glycogenspeichertheorie die Granula bei den Gargoylismusfällen mit verschiedenen Spezialfärbungen zu untersuchen. Fettfärbungen fielen stets negativ aus, während mit Bestcarmin die Granula ganz undeutlich und schwach gefärbt wurden «suggesting the presence of glycogen».

Die Polysaccharidfärbung mit Perjodsäure und Schiffsschem Reagens ergab nach der Ansicht der Autoren ein deutlich positives Resultat, woraus *Lindsay* und seine Mitarbeiter schlossen, daß die Granula aus der gleichen Substanz aufgebaut seien wie die Speicherstoffe in den übrigen Zellen des Organismus.

Unsere beiden Fälle verhalten sich färberisch gleich wie diejenigen von *Lindsay* und seinen Mitarbeitern. Der Ausfall der Polysaccharidfärbung erscheint uns allerdings nicht so überzeugend, um sicher darauf schließen zu können, daß hier diese Sub-

stanzen in abnormen Mengen vorhanden sind. Zudem scheint uns die Färbung zu wenig spezifisch, so daß wir uns keineswegs berechtigt fühlen, das Resultat dieser Färbung als Bestätigung der Glycogenspeichertheorie zu betrachten.

Nach einer persönlichen Mitteilung von Dr. *Undritz* (Basel), der die Präparate, mit Ausnahme derjenigen von *Reilly* und *Lindsay*, alle vergleichen konnte, handelt es sich bei den Fällen von *Jordans*, *Brugsch* und *Wiedemann* um typische Alder-Anomalien. Bei den Fällen von *Steinbrink*, *Gasser* und den vorliegenden handelt es sich um Leukocytenveränderungen, die in nahen, noch nicht definitiv abgeklärten Beziehungen zur Alder-Anomalie stehen. Allen erwähnten Anomalien gemeinsam ist das färberische und histochemische Verhalten der besonderen Granula, das mit dem der Alder-Fälle übereinstimmt, wenn auch der Befall der einzelnen Zellarten sehr verschieden sein kann.

Was die Bedeutung der Granulationsstörungen betrifft, möchten wir uns der Ansicht *Alders* anschließen, der in seiner letzten Publikation darauf hinweist, daß sich die besondere Granulation bis jetzt nur bei gleichzeitigem Vorliegen von Ossifikationsstörungen hat finden lassen und daß demzufolge die Granulationsstörung als koordiniert mit den Wachstumsstörungen aufzufassen sind. Wir teilen weiterhin die Ansicht von *Alder*, wenn er schreibt, daß beide Störungen möglicherweise durch eine Genschädigung bedingt sind, die durch die keineswegs selten nachgewiesene Konsanguinität der Vorfahren verursacht sein könnte (siehe die Fälle von *Alder* und die vorliegenden).

Die Fälle von *Alder* schlagen nun wieder eine Brücke zwischen dem Gargoylismus und dem Morbus Morquio. In der Tat finden wir bei den Alderschen Fällen keine typischen Symptome, die die Diagnose Gargoylismus erlauben würden, sondern die Fälle können nach der heutigen Einteilung nur unter den Morquio-Fällen klassiert werden. Die Blutveränderungen sind aber mindestens bei einem Teil der Gargoylismusfälle dieselben wie beim typischen *Alder*, so daß wir auch nach einem Vergleich der Laboratoriumsbefunde eine sichere Trennung der beiden Dysostoseformen ablehnen müssen.

d) Vererbung.

In unseren beiden Fällen besteht eine sichere Blutsverwandtschaft in der Aszendenz, indem die beiden Urgroßmütter der Mutter unserer beiden Kinder Schwestern waren. Das Auftreten von 3

stummen Idioten mit gewissen, allerdings unsicheren Skelettdeformitäten unter den Geschwistern der Mutter geht wohl sicher über das Maß des reinen Zufalls hinaus, besonders weil diese Fälle gerade dort erscheinen, wo sich die beiden Blutsverwandtenlinien wieder vereinigt haben. Es liegt auf der Hand, anzunehmen, daß sich hier recessive Erbanlagen kombiniert haben und daß dabei homozygote, manifest geschädigte Individuen wie diese 3 Brüder entstanden sind. Es ist allerdings schwierig, eine annähernd plausible Erklärung für das Auftreten der Krankheit bei den beiden Kindern zu finden, denn über die Familienverhältnisse des Vaters, der Waise ist, läßt sich gar nichts in Erfahrung bringen. Den Vater ebenfalls als heterozygoten, phänotypisch gesunden Träger eines identischen Gens zu betrachten, wie wir es für die Mutter annehmen könnten, und dann weiter eine einfach recessive Vererbung auf die beiden Mädchen anzunehmen, scheint uns bei der Seltenheit der Krankheit etwas zu weit gegriffen. Um uns nicht in weiteren, rein theoretischen Erklärungsversuchen zu verlieren, begnügen wir uns mit der Wiedergabe dieses Stammbaumes.

Auch in der Literatur herrschen über die Erblichkeitsverhältnisse des Gargoylismus und der Dysostosis Morquio noch reichlich verschiedenartige Auffassungen. Die Mehrzahl der Autoren allerdings wie *Morquio*, *Ullrich*, *De Rudder*, *Boldt*, *Böcker*, *Schinz*, *Wiedemann*, *Zellweger* und *Schaichet* u. a. m. sind der Ansicht, daß beide Dysostoseformen einfach recessiv vererbt werden, was durch das häufige familiäre Auftreten (*Morquio*, *Einhorn* u. a.) und die keineswegs seltene Blutsverwandtschaft der Eltern (*Morquio*, *Jaccottet*, *Ullrich*, *Jelke* u. a.) als gesichert betrachtet werden darf.

Nja, *Washington* und *Jelke* möchten aber neben der einfach recessiven noch eine recessiv-geschlechtsgebundene Form annehmen und damit das starke Überwiegen des männlichen Geschlechtes beim Gargoylismus begründen. *Washington* und *Jelke* finden nach ihren Berechnungen $\frac{2}{3}$ aller Gargoylismusfälle bei Knaben, während *Fairbank* ein Verhältnis von 57% Knaben zu 43% Mädchen angibt. Uns scheint diese Anzahl von nur mehr als etwa 150 Fällen, die bis jetzt bekannt sind, zu klein, um ein exaktes Bild über die Geschlechtsverteilung zu geben, und wir fragen uns, ob nicht ein größeres Untersuchungsmaterial ein gleichmäßigeres Befallensein beider Geschlechter zeigen würde.

Nja hat diese geschlechtsgebundene Vererbungsform an Hand

einer Familie beschrieben, wo in 2 Generationen bei sicher nicht blutsverwandten Eltern 6 Fälle von Gargoylismus aufgetreten sind. Es waren nur Knaben betroffen, und alle hatten klare Corneae (eine Spaltlampenuntersuchung wird allerdings nicht erwähnt!) Nach *Nja* liegt hier eine Sonderform des Gargoylismus vor, die sich durch klare Hornhaut und durch recessiv-geschlechtsgebundene Vererbung auszeichnet. Dabei würden die phänotypisch gesunden weiblichen Angehörigen aus der 1. Generation als Konduktorinnen die Krankheit auf ihre Söhne in der 2. Generation übertragen. Der einzige gesunde Sohn aus der 1. Generation hatte 2 gesunde Knaben, während die männlichen Nachkommen der Schwestern alle krank waren. *Nja* glaubt, daß eine Mutation am wahrscheinlichsten zum Auftreten der Krankheit in dieser Familie geführt hat.

Wenn auch das Beispiel dieser Sippe dafür sprechen kann, daß eine geschlechtsgebundene Vererbung vorliegt, so betrachten wir es als verfrüht, dieses unseres Wissens einzigen Falles wegen den Gargoylismus in weitere Unterformen aufzusplittern.

Nja und *Jelke* nehmen auch für die Dysostosis Morquio eine geschlechtsgebundene Vererbung an, während *Shelling* den Morbus Morquio als einfach dominantes Erbkleiden auffaßt.

Zu erwähnen ist noch die Arbeit *Böckers*, der 2 Stammbäume wiedergibt, in denen unter Geschwistern nebeneinander Fälle von Gargoylismus und von Dysostosis Morquio aufgetreten sind. Beide Male handelt es sich um Konsanguinität der Vorfahren. Leider fehlen in der Arbeit die Beschreibungen der Patienten. Die Anhänger *De Ridders*, zu denen auch *Böcker* gehört, betrachten aber die Skelettveränderungen beider Dysostoseformen als identisch und differenzieren die beiden Krankheitsbilder nur nach dem Vorhandensein oder Fehlen von skelettfernen Symptomen wie Cornealtrübungen, Lebervergrößerungen und Idiotie. Nach unserer Ansicht gehen aber *Böcker* und *De Rudder* zu weit, wenn sie diese beiden Stammbäume als Beweis für die Richtigkeit ihrer Theorie betrachten. Nachdem wir schon mehrmals betont haben, daß wir heute die Skelettveränderungen und die skelettfernen Symptome nicht mehr voneinander trennen dürfen, weil sie durch die gleiche Grundstörung bedingt sind, ist die Differentialdiagnostik der beiden Krankheiten ihrer Hauptstütze beraubt. Die Arbeit *Böckers* darf also nur so gewertet werden, daß sie auf eine andere Art zeigt, was wir in allen vorhergehenden Abschnitten betonen wollten, nämlich daß die beiden Dysostoseformen mit der heute geltenden Differentialdiagnostik nicht voneinander getrennt werden können.

Zusammenfassung.

Die beiden Krankheitsbilder der Dysostosis Morquio und des Gargoylismus unterscheiden sich nur durch so unwesentliche und variable Symptome, daß es unmöglich erscheint, diese beiden Dysostoseformen voneinander eindeutig abzugrenzen. Wir möchten daher eine Trennung der beiden Syndrome ablehnen. Desgleichen betrachten wir es als unzweckmäßig, den Gargoylismus in weitere Unterformen aufzuteilen wie Früh- und Spätform oder recessiv-geschlechtsgebundene Form mit klarer Cornea nach *Nja*. Wir fassen diese Formen als Spielarten, als Varianten ein und derselben Krankheit auf. Aus rein praktischen Gründen ziehen wir den Namen «Gargoylismus» vor, der zwar keineswegs die Krankheit charakterisiert, aber uns besser an das Krankheitsbild erinnert als ein Autorennamen.

Nach unserer Auffassung ist der Gargoylismus eine vererbte Wachstumsstörung vom Typus der Dysostosis multiplex und Dysostosis Morquio mit wechselnden Symptomen von seiten der verschiedensten Organsysteme. Pathologisch-anatomische Untersuchungen haben gezeigt, daß in den am stärksten betroffenen Fällen eine Speicherung von Glycoprotein die meisten Veränderungen verursacht, obwohl sich keine charakteristischen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels nachweisen lassen.

Summary.

The morbid appearances of dysostosis Morquio and gargoylism differ only in so unimportant and variable signs that it seems impossible to keep these two dysostosis forms apart. We should like therefore not to accept these two syndromes as separate entities. We further consider the subdivision of gargoylism as inappropriate, such as early and late types, and recessive types, confined to one particular sex, with clear cornea, as described by *Nja*. We consider these types as variants of one and the same illness and for practical reasons we prefer the name gargoylism which does not characterise the disease, but after all reminds us more of the name of an author.

We are of the opinion that the gargoylism is an inherited growth disturbance of the type of dysostosis multiplex and dysostosis Morquio with alternating symptoms in different systems of organs. Experiments have shown that although no character-

istic disturbances of the carbohydrate metabolism could be demonstrated, in the most severe cases an increased deposit of glyco-protein is responsible for the greatest changes.

Résumé.

La dysostose de Morquio et le gargoylisme sont deux syndromes qui ne se distinguent l'un de l'autre que par des symptômes variables et peu importants, si bien qu'il semble impossible de tracer une limite nette entre ces deux formes de dysostose. Ces deux syndromes ne devraient pas être séparés. De même il semble inopportun de diviser le gargoylisme en sous-groupes, tels que forme précoce ou tardive et forme à hérédité récessive liée au sexe avec cornée transparente de Nja. Il ne s'agit que de variations d'une même maladie qu'il nous semble préférable de désigner par le terme de gargoylisme. Il s'agit d'un trouble de croissance héréditaire du type de la dysostose multiple avec des symptômes variables au niveau de différents organes. Des examens anatomo-pathologiques ont montré que, dans les cas les plus graves, la plupart des modifications sont dues à une accumulation de glycoprotéine, bien que le métabolisme des hydrates de carbone ne présente pas de trouble caractéristique.

Literatur.

- Aegler: Ann. Paediat. 176, 159, 1951. — Alder: Dtsch. Arch. klin. Med. 183, 372, 1938; Helv. med. Acta 11, 161, 1944; Schweiz. klin. Wschr. 80, 1097, 1950. — «Arch. of Biochemistry» 16, 131, 1948. — Ashby, Stewart, and Watkin: Brain 60, 149, 1937. — Berliner: Arch. Ophthalm. 22, 97, 1939. — Besdziek: Mschr. Kinderheilk. 76, 305, 1938. — Binswanger und Ullrich: Z. Kinderheilk. 54, 699, 1933. — Böcker: Z. Kinderheilk. 63, 688, 1942. — Boldt: Z. Kinderheilk. 63, 679, 1942. — Brailsford: Amer. J. Surg. 7, 404, 1929. — Brugsch: Z. ges. inn. Med. u. Grenzgeb. 4, 1, 1949. — Caffey: «Pediatric X-Ray Diagnosis» 1945. — Davis and Currier: J. Amer. med. Ass. 102, 2173, 1934. — De Lange, Gerlings, De Kleyn, and Lettinga: Acta Paediat. 31, 398, 1944. — De Lange and Woltring: Acta Paediat. 19, 71, 1936. — De Rudder: Z. Kinderheilk. 63, 407, 1942. — Einhorn, Moore, Ostrum, and Rowntree: Amer. J. Dis. Child. 61, 776, 1941. — Einhorn et al.: Amer. J. Dis. Child. 72, 536, 1946. — Ellis, Sheldon, and Capon: Quart. J. Med. 17, 5, 119, 1936 cit. — Fanconi: Helv. paediat. Acta 2, 1, 1947. — Fairbank: J. Bone Joint Surg. 31, 302, 1949. — Freemann: Amer. J. Dis. Child. 55, 343, 1938. — Gasser: Schweiz. klin. Wschr. 80, 1099, 1950. — Grudzinsky: Fortschr. Geb. Rö.strahlen 38, 873, 1928. — Helmholtz and Harrington: Amer. J. Dis. Child. 41, 793, 1931. — Hogan and Cordes: Arch. Ophthalm. 32, 287, 1944. — Hueper: Arch. Path. 33, 267, 1942. — Hurler: Z. Kinderheilk. 24, 220, 1920. — Jackson: Arch. Dis. Childh. 26, 549, 1951. — Jelke: Ann. Paediat. 177, 355, 1951. — Jordans: Acta Med. Scand. 129, 348, 1947. — Kny: Z. Kinderheilk. 63,

366, 1942. — *Köttger*: Fortschr. Geb. Rö.strahlen 69, 81, 1944. — *Kressler and Aegerter*: J. Pediat. 12, 579, 1938. — *Lahdensuu*: Mschr. Kinderheilk. 92, 340, 1943. — *Liebenam*: Z. Kinderheilk. 59, 91, 1937. — *Lindsay*: Brit. Heart J. 12, 1950. — *Lindsay, Reilly, Gotham, and Skahan*: Amer. J. Dis. Child. 76, 239, 1948. — *Mason and Anderson*: Amer. J. Dis. Child. 61, 794, 1941. — *Meyer and Brennemann*: Amer. J. Dis. Child. 43, 123, 1932. — *Morch*: «Chondrodystrophic dwarfs in Denmark». — *Morquio*: Arch. méd. enf. 32, 129, 1928 u. 38, 5, 1935. — *Nja*: Acta Paediat. 33, 885, 1948. — *Nöller*: D. Chir. 258, 259, 1944. — *Reilly*: Amer. J. Dis. Child. 62, 489, 1941. — *Reilly and Lindsay*: Amer. J. Dis. Child. 75, 595, 1948. — *Rochat*: Ophthalmologica 103, 353, 1942. — *Schinz*: Lehrbuch der Röntgendiagnostik 1952. — *Schinz und Furtwängler*: D. Z. Chir. 207, 398, 1928. — *Schmidt*: Zentralbl. allg. Path. und path. Anatomie 79, 113, 1942. — *Schwartzer und Middlekamp*: Mschr. Kinderheilk. 81, 17, 1939. — *Shelling*: Brenneman's Practice of Ped. 1948, Vol. 4, chap. 29. — *Silfverskjöld*: Acta radiologica 4, 44, 1925 und 5, 223 1926. — *Steinbrink*: Dtsch. Arch. klin. Med. 193, 577, 1948. — *Strauss*: Amer. J. Path. 24, 885, 1948. — *Ullrich*: Erg. inn. Med. 63, 929, 1943. — *Waardenburg*: Ophthalmologica 99, 307, 1940. — *Washington*: Brenneman's «Practice of Ped.» 1945 u. 1948, Vol. 4, chap. 30. — *Wiedemann*: Helv. Paediat. Acta 4, 77, 1949 u. Z. Kinderheilk. 70, 81, 1951. — *Zellweger und Schaichet*: Helv. Paediat. Acta 3, 208, 1948. — *Zierl*: Z. Neurol. 131, 1931.